

印迹基因 Igf2 对胎盘发育和胎儿生长的影响 *

祝宝钦^{1,2} 黄燕芳³ 杨晓煜^{1,2,4△}

(1 福建医科大学基础医学院人体解剖学与组织胚胎系 2 福建医科大学细胞与发育工程研究中心 ;

3 福建医科大学附属第一医院 4 福建省生殖医学工程中心 福建 福州 350004)

摘要 :基因组印迹是哺乳动物正常生长发育和行为的基础。印迹基因胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factors II ,Igf2)对胎盘及胎儿的营养供应起着不可或缺的影响。它影响胎盘的大小、形态和营养转运功能 ,进而影响胎儿生长的营养供应。因此 Igf2 表达的变化对发育编程具有重要意义 ,对胎盘发育和胎儿生长起着重要的作用。

关键词 :印迹基因 ,Igf2 胎儿生长 ,胎盘发育

中图分类号 :Q95-3 ,Q75 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)14-2778-03

The Influence of Imprinted Gene Igf2 on Placental Development and Fetal Growing*

ZHU Bao-qin^{1,2}, HUANG Yan-fang³, YANG Xiao-yu^{1,2,4△}

(1 Department of Human Anatomy, Histology and Embryology Basic, Medical College of Fujian Medical University;

2 Center of Cell and Developmental Biology;

3 The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University;

4 Fujian Reproductive Medicine Center, Fuzhou 350004, China)

ABSTRACT : Genomic imprinting is the basic of normal growing development and activity in mammal. Insulin-like growth factors II (Igf2) plays an important role in nutrition supply of placenta and fetus. It affects the size, modality and nutrient transfer function in placenta, and then influence nutrient transfer of fetus growing. Therefore, the changes of Igf2 have great significance on developmental programming, also is important to placental development and fetal growing.

Key words: Imprinted gene ; Igf2; Placental development ; Fetal growing

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, Q75 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)14-2778-03

早在 20 世纪 90 年代 ,一系列的研究就指出 :基因组只有两个父本或两个母本的小鼠胚胎不能存活超过妊娠中期^[1-2] ,这表明只有父本或母本的二倍体不足以完成正常的发育 ,而是需要亲本双方的基因组。而且雄核发育很难发育出胚胎组织 ,却可以更好地发育成胚外组织 ,而胎盘在雌核发育中出现生长迟缓 ,但胚胎组织却得到很好的发育^[3]。Igf2 是第一个被发现的印迹基因 ,为父系表达、母系印迹 ,其蛋白产物具有促进胎盘胎儿生长发育的作用。近年来对 Igf2 关于生长发育的广泛研究取得了长足的进展。本综述主要介绍印迹基因 Igf2 对胎盘发育和营养转运以及胎儿生长的影响。

1 印迹基因 Igf2

1.1 Igf2 的基因定位

印迹基因 Igf2 基因在小鼠定位在 7 号染色体远端 ,含有 6 个外显子 ,大约跨越基因组 DNA 12 kb^[4] ;人 Igf2 基因位于 11 p15.5 区 ,包括 9 个外显子 (E1-E9) 和 4 个不同的启动子 (P1-P4)^[5-6] ;斑马鱼 Igf2 基因位于 7 号染色体 ,含有 4 个外显

子 ,大约跨越基因组 DNA 4.5 kb。

1.2 Igf2 基因表达和基因印迹

印迹基因仅占整个基因组的 0.1 – 0.5% ,但是却对哺乳动物的早期发育起着很重要的作用^[7]。Igf2 的转录由 4 个组织和分化特异性的启动子调节 ,转录产物分别在胚胎期和成年期特异性表达 ,其编码的胰岛素样生长因子 2 为一胚胎性生长因子 ,在胚胎发育及细胞生长中发挥重要作用。印迹基因 Igf2 相当于功能上的单倍体 ,即正常胎儿中只产生一个剂量的蛋白质 ,如果 2 个等位基因均不表达 ,将表现为生长受限 ;相反 ,如果 2 个等位基因均出现表达 ,必将产生 2 个剂量的蛋白质 ,导致胎儿过度生长 ,出生体重过重或产后生长速度过快^[8]。而且研究表明 ,Igf2、Peg1、Peg3 三个母系印迹基因的敲除都会引起胎盘体积缩小 ,相反 ,父系印记基因 H19、Igf2r、p57Kip2、Ipl 的缺失均导致胎盘各层组织异常增生^[9]。父本和母本基因组在分配母体胚胎发育所需的资源时的矛盾与印迹基因进化有关^[10]。这一矛盾推测父系表达基因促进胎儿生长 ,使自己的遗传物质尽可能地在后代中得到遗传 ;而母系表达的基因则限制胎儿无

* 基金项目 :国家自然科学基金 (31071311) ,福建省杰出青年科学基金 (2009J06017)

作者简介 :祝宝钦(1983-) ,男 ,硕士研究生 ,主要研究方向 :生殖医学

电话 :13489115881, E-mail:zhubaoqin@126.com

△通讯作者 :杨晓煜, E-mail:yxyfj@163.com

(收稿日期 :2011-11-05 接受日期 :2011-11-30)

限生长,为以后各胎次的胎儿保留营养^[11]。Dechiara等^[12]采用核酸酶保护和原位杂交分析证实,Igf2基因是父源性表达的,来自母源的等位基因是沉默的;然而他们还发现,Igf2基因在脉络丛、柔脑膜却两个等位基因都表达。这说明Igf2印迹可能具有组织特异性。Tycko等^[13]研究也发现,Igf2基因在人、小鼠、绵羊是父本表达,母本印迹,但是脑在整个生命中始终是双等位基因表达。在人和羊的肝中,胎儿印迹是单等位基因表达,而出生后变成了双等位基因表达,而Igf2在啮齿动物断奶的组织中是完全沉默的^[14]。由此可见,Igf2的表达不仅具有组织特异性还具有物种特异性。

1.3 Igf2的表现遗传调节机制

Igf2印迹不像其他印迹基因通过DNA甲基化等位基因沉默,因为Igf2沉默的母本等位基因没有发生甲基化^[15]。它的甲基化依赖于差异甲基化,包括Igf2启动子上游3 kb的DMR1(差异甲基化区域)和H19上游的H19 DMR,而在胎盘和内胚层组织中,定位于H19启动子上游2-4 kb的印迹控制区(ICR)也是调节Igf2表现遗传的区域。体外研究揭示CTCF蛋白结合了母源H19 DMR区域全部4个CpG岛甲基化位点,当靶序列包含甲基化CpG位点时,则这种结合消失,无法形成绝缘子^[16-17]。ICR作为甲基化敏感的绝缘子通过CTCF因子(CTCF)结合母本未甲基化的等位基因从而形成染色体边界元素^[18-19]。这阻止母本等位基因上游的Igf2启动子与H19下游的增强子作用,进而使Igf2沉默。而父本等位基因上的ICR和H19的DNA处于甲基化阻止了H19的表达同时阻止了CTCF与ICR结合形成绝缘子,并允许Igf2的启动子与H19下游的增强子结合,从而引发Igf2表达。另外,中胚层来源的组织,如肾脏和肌肉,Igf2启动子上游的DMR1也控制Igf2的印迹^[20]。综上,基因Igf2与H19作为一个表现遗传调节单位共同协调它们的DMRs的作用。

2 Igf2与胎盘发育

小鼠的Igf2基因有4个启动子,其中Igf2 P0在迷路滋养细胞中特异性表达,是促进胎儿胎盘生长的重要调节因子^[18],而Igf2 P1-P3则在发育中的胚胎和胚外组织表达^[20]。在小鼠整个妊娠后期,Igf2的表达在迷路滋养层保持一个基本的水平。Igf2相同的表达方式也出现在灵长类、大鼠和豚鼠的血绒毛膜胎盘中。另外,Igf2 RNA的表达水平对小鼠胎盘滋养层巨细胞的正常形成是很重要的^[21],而巨细胞通过胎盘催乳素1的表达对妊娠过程具有促进作用^[22]。

Coan等^[24]通过基因敲除技术敲除父系Igf2 P0,由这样的杂合子发育的小鼠胎盘重量是正常小鼠胎盘的76%,这些小鼠出生时的体重是正常小鼠的69%,而且通过组织切片发现这些小鼠胎盘的成胶质细胞层和迷路滋养细胞层相对较小。小鼠Igf2基因敲除实验发现^[25],Igf2缺失可使胎盘生长迟缓,胎盘迷路滋养层有效交换面积减少,干扰母胎间营养物质转运,导致胎儿生长受限,出生体重仅为正常的60%。在Igf2 P0缺失的D14(胚胎期第14天)小鼠胎盘生长受限程度与Igf2缺失的小鼠胎盘基本上一致;而D16(胚胎期第16天)和D19(胚胎期第19天)Igf2 P0缺失的小鼠胎盘生长受限程度低于Igf2缺失的小鼠胎盘^{[18][26]},这说明在胎盘发育的早期Igf2 P0转录体起着重

要作用,而Igf2其他启动子转录体起到很少的作用;而在胎盘发育后期,来自Igf2的四个启动子的表达或胎儿组织循环中的胰岛素样生长因子II可能共同发挥作用从而影响了胎盘的发育。而且剔除胎盘特定印迹基因Igf2 P0,早期妊娠的胎盘受到了损害^[26];在妊娠后期,小鼠的胎盘好像对胎儿需求信号做出了反应并上调营养供应基因的表达,不论胎盘生长受限是源于天生还是营养和(或)基因的人为操控^[26-28]。另外,Coan等^[27]研究表明,Igf2敲除的胎儿与胎盘的的生长受限同时发生,而仅敲除Igf2 P0的胎盘生长受限促进胎儿的生长受限。以上实验表明Igf2,尤其是Igf2 P0,对胎盘大小和形态的影响是很重要的。

环境因素,体外操作(如体外培养^[29])及内分泌因素的变化也对Igf2的印迹及胎盘和胎儿的发育有一定的影响。Igf2/H19的表现遗传修饰在早期发育时也容易受到环境频繁变化的影响,尤其是胚外组织^[30]。应用乙醇处理胎盘发现^[31]父系等位基因甲基化程度显著低于生理盐水处理的胎盘。这提示外界因素对Igf2的印迹以及胎盘发育产生影响。另外研究生长受限的牛胚胎时发现^[32]胎盘细胞的增殖能力下降,与此同时,糖皮质激素敏感性提高(糖皮质激素受体mRNA丰度上升),然而伴随着Igf2r表达的上调,Igf2的表达活性受到抑制,与脂肪酸代谢相关的基因的表达也随之上调。

3 Igf2与胎盘营养转运功能

哺乳动物的胎儿在母体妊娠时依靠胎盘获取营养供应的现象是独特的,按照基因轨迹的说法:如果要满足胎儿的健康生长发育,母体的营养供应和胎儿对营养的需求必须协调一致,一旦供求平衡发生了改变,胎儿以后的健康就会偏离正常的轨迹^[26]。而胎盘的养分供应能力取决于其大小、形态、血流和转运丰度^[33-35],也就是说,胎盘转运功能主要依靠血流,营养转运子的密度与活性以及营养交换屏障的表面积、厚度和孔径大小。

通过向母体中注射铬51标记的EDTA(乙二胺四乙酸)和碳14标记的MeAIB(甲基-氨基异丁酸),检测上述物质在胎儿循环中的浓度发现Igf2 P0敲除的小鼠胎盘的转运能力下降^[18]。对胎盘切片的研究后发现这些胎盘的交换表面积为正常的68%,同时由于这些胎盘的厚度增加,从而使其弥散交换能力下降至正常的40%,胎盘的转运功能出现变化,然而随着妊娠期的继续,胎盘的转运功能提高^[36]。通过上述实验不难看出Igf2 P0敲除的小鼠胎盘的转运功能下降主要是由于被动扩散下降导致的,然而这无法解释小胎盘随之上调的营养转运效率。

由于印迹基因的敲除或过度表达引起胎盘大小和形态的改变经常会导致胎盘效率的变化,这些变化以胎儿对胎盘重量的比值作为衡量标准,但是过度生长和生长受限的突变体的胎盘效率不总是跟胎盘的形态相关^[36]。Igf2 P0敲除的小鼠胎盘即使滋养层细胞的表面积减少但是却更有效率^{[29][27][28][37]}。这些发现表明,印迹基因影响胎盘转运能力不主要依赖于他们对胎盘大小和形态的作用。

与野生型小鼠胎盘相比,每克胎盘(敲除Igf2 P0)可以通过氨基酸转运子A系统转运更多MeAIB,也可以转运更多的钙和甲基-D-葡萄糖(一种不能代谢的葡萄糖类似物)^{[29][38]}。而且,

敲除 Igf2 P0 的小鼠胎盘钙离子浓度在 D17 (胚胎期第 17 天) 之前一直处于下降状态, 然而从 D17 到 D19 (胚胎期第 19 天) 钙离子浓度被纠正至正常, 而后又逐渐下降至足月, 这之前观察到的一些结果是一致的, 即氨基酸转运 A 系统的转运能力在 D16 (胚胎期第 16 天) 高于野生型, 之后逐渐下降至足月^[38]。这些发现表明, 敲除 Igf2 P0 胎鼠的胎盘营养转运功能初期出现被动扩散能力下降, 主动转运能力代偿性增强, 胎儿生长得以基本维持; 随着孕期延长, 被动扩散能力进一步下降, 主动转运能力代偿性增强减少, 以致于不能维持正常胎儿发育。故可能是由于转运能力下降协同胎盘减小, 维持母子间营养交换的表面积相应减小是胎儿生长受限的原因。

另外, 内分泌因素也会对胎盘营养转运能力产生影响。通过对豚鼠 Leu27IGF2 (胰岛素样生长因子类似物) 的全身给药研究发现^[39]: 胎盘迷路滋养层体积增加, 滋养层表面积增加, 物质交换屏障的厚度降低, 以上情况引起胎儿重量增加和血浆氨基酸浓度升高^[40]。

4 展望

哺乳动物中胎盘 - 胎儿供应系统的平衡对哺乳动物生长的微调起着决定性作用, 而印迹基因 Igf2 对这个系统的调节非常重要, 它通过影响胎盘的大小、形态和营养转运功能从而调节胎儿的生长。Igf2 依赖于复杂的差异甲基化调节基因印迹以及表达, 主要影响胎盘的发育和营养转运功能, 进而对胎儿的生长发育产生重要的作用。FGR (胎儿生长受限) 和 SGA (小于胎龄儿, 又称宫内生长迟缓儿) 等疾病的广泛出现可能与 Igf2 表达的敏感性以及 Igf2 印迹机制的复杂性密切相关。随着对 Igf2 等印迹基因印迹机制和印迹异常研究的不断深入, 基因印迹在胚胎发育中的功能逐渐被揭示, 从而有可能利用印迹调控机制对生殖和胚胎发育中的 Igf2 等异常印迹基因进行干预以直接指导临床工作, 为人类的后代健康服务。

参考文献 (References)

- McGrath J, Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes[J]. Cell, 1984, 37: 179-183
- Barton SC, Surani MAH, Norris ML. Roles of paternal and maternal genomes in mouse development[J]. Nature, 1984, 311: 374-376
- Surani MA, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis [J]. Nature, 1984, 308(5959): 548-550
- Rotwein P, Hall LJ. Evolution of insulin-like growth factor II: characterization of the mouse IGF-II gene and identification of two pseudo-exons[J]. DNA Cell Biol, 1990, 9(10): 725-753
- Bell GI, Merryweather JP, Sanchez-Pescador R, et al. Sequence of a cDNA clone encoding human preproinsulin-like growth factor II [J]. Nature, 1984, 310: 775-777
- Dull TJ, Gray A, Hayflick js, et al. Insulin-like growth factor II precursor gene organization in relation to insulin gene family [J]. Nature, 1984, 310: 777-781
- Tycko B, Morison IM. Physiological functions of imprinted genes[J]. J Cell Physiol, 2002, 192: 245-258
- Yang Xiao-yu, Huang Yan-fang. Effect of Serial Subcultivation on the Expression of Insulin-like Growth Factor in Donor Cells [J]. China modern doctor, 2008, 46(36): 1-3
- Reik W, Constancia M, Fowden A, et al. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes [J]. J Physiol, 2003, 547(1): 35-44
- Moore T. Genetic conflict, genomic imprinting and establishment of the epigenotype in relation to growth[J]. Reproduction, 2001, 122: 185-193
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war[J]. Trends Genet, 1991, 7(2): 45-49
- Dechiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin like growth factor1I gene[J]. Cell, 1991, 64: 849-859
- Tycko B, Morison IM. Physiological functions of imprinted genes[J]. J Cell Physiol, 2002, 192: 245-258
- Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth[J]. Placenta, 2003, 24: 803-812
- Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2: 21-32
- Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene [J]. Nature, 2000, 405 (6785): 482-485
- Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, et al. CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus[J]. Nature, 2000, 405(6785): 486-489
- Constancia M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth[J]. Nature, 2002, 417(6892): 945-948
- Constancia M, Kelsey G, Reik W. Resourceful imprinting. Nature, 2004, 432: 533-537
- Frank D, Fortino W, Clark L, et al. Placental overgrowth in mice lacking the imprinted gene Ipl [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2002, 99: 7490-7495
- Constancia M, Dean W, Lopes S, et al. Deletion of a silencer element in Igf2 results in loss of imprinting independent of H19[J]. Nat Genet. 2000, 26: 203-206
- Kawahara M, Wu Q, Yaguchi Y, et al. Complementary roles of genes regulated by two paternally methylated imprinted regions on chromosomes 7 and 12 in mouse placentation [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15 (19): 2869-2879
- Adamson S.L., Lu Y., Whiteley K.J., et al. Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta[J]. Dev. Biol, 2002, 250, 358-373
- Coan PM, Vaughan OR, Sekita Y, et al. Adaptations in placental phenotype support fetal growth during undernutrition of pregnant mice [J]. J Physiol, 2010, 588(3): 527-538
- Smith F.M., Garfield A.S., Ward A. Regulation of growth and metabolism by imprinted genes [J]. Cytogenet Genome Res, 2006, 113(1-4): 279-291
- Constancia M, Angidini E, Sandovici I, Smith, et al. Adaptation of nutrient supply to fetal demand in the mouse involves interaction between the Igf2 gene and placental transporter systems [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 19219-19224
- Coan PM, Fowden AL, Constancia M, et al. Disproportional effects of Igf2 knockout on placental morphology and diffusional exchange characteristics in the mouse[J]. J Physiol, 2008, 15 (586): 5023-5032

(下转第 2800 页)

- [19] Richir MC, van Lambalgen AA, Teerlink T, et al. Low arginine/asymmetric dimethylarginine ratio deteriorates systemic hemodynamics and organ blood flow in a rat model [J]. Crit Care Med, 2009, 37(6): 2010-2017
- [20] Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. Atheroscler Suppl, 2003, 4(4):41-51
- [21] Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling[J]. Hypertension, 2007, 49(2):241-248
- [22] Böger RH, Maas R, Schulze F, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality-An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk[J]. Pharmacol Res, 2009, 60(6):481-487
- [23] Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5):954-960
- [24] Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) [J]. Clin Chem, 2007, 53(2):273-283
- [25] Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Incidence of Cardiovascular Disease and Death in the Community[J]. Circulation, 2009, 119(12):1592-1600
- [26] Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, et al. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2010, 13(6):185-192
- [27] Riccioni G, Bucciarelli V, Scotti L, et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine and asymptomatic carotid atherosclerosis[J]. Biol Regul Homeost Agents, 2010, 24(3):351-358
- [28] 莫与京、陈福荣、陈东骊. 高血压患者血清尿酸与 ADMA 的关系 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(18):3039-3041
Mo Yu-jing, Chen Fu-rong, Chen Dong-li. The relationship between ADMA and uric acid in essential hypertension patients[J]. J Practical Medicine, 2009, 25(18):3039-3041
-
- (上接第 2780 页)
- [28] Coan PM, Angiolini E, Sandovici I, et al. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice[J]. J Physiol, 2008, 586(18):4567-4676
- [29] Thompson SL, Konfortova G, Gregory RI, et al. Environmental effects on genomic imprinting in mammals [J]. Toxicol Lett, 2001, 120: 143-150
- [30] Turan N, Katari S, Gerson LF, et al. Inter- and intra-individual variation in allele-specific DNA methylation and gene expression in children conceived using assisted reproductive technology [J]. PLoS Genet, 2010, 6(7):1-14
- [31] Haycock PC, Ramsay M. Exposure of mouse embryos to ethanol during preimplantation development: effect on DNA methylation in the H19 imprinting control region[J]. Biol Reprod, 2009, 81(4):618-627
- [32] Yiallourides M, Sebert SP, Wilson V, et al. The differential effects of the timing of maternal nutrient restriction in the ovine placenta on glucocorticoid sensitivity, uncoupling protein 2, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and cell proliferation[J]. Reproduction, 2009, 138(3):601-608
- [33] Sibley C, Glazier J, D'Souza S. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth[J]. Exp Physiol, 1997, 82(2):389-402
- [34] Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, et al. The placenta and intrauterine programming[J]. J Neuroendocrinol, 2008, 20(4):439-450
- [35] Fowden AL, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, et al. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation[J]. J Physiol, 2009, 587(14):3459-3472
- [36] Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC, et al. Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse [J]. Placenta, Proc Natl Acad Sci, USA, 2004, 101(21):8204-8208
- [37] Angiolini E, Fowden AL, Coan P, et al. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes [J]. Placenta, 2006:98-102
- [38] Dilworth M.R., Kusinski L.C., Cowley E., et al. Placental-specific Igf2 knockout mice exhibit hypoglycemia and adaptive changes in placental calcium transport [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2010, 107:3894-3899
- [39] Harris LK, Crocker IP, Baker PN. IGF2 actions on trophoblast in human placenta are regulated by the insulin-like growth factor 2 receptor, which can function as both a signaling and clearance receptor [J]. Biol Reprod, 2011, 84(3):440-446
- [40] Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Standen P, Roberts CT. Maternal Insulin-like Growth Factor-II Promotes Placental Functional Development Via the Type 2 IGF Receptor in the Guinea Pig [J]. Placenta, 2008, 29:347-355